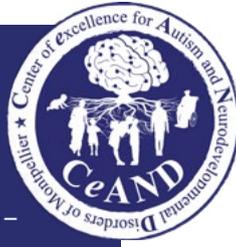


# PreTouch

L'impact des mécanorécepteurs à seuil bas C-Tactile sur le toucher affectif et les interactions sociales chez la souris



# LES DOSSIERS DU CeAND

## INFOS PROJET

### Responsable

*Uta Sailer (Université d'Oslo)*

**Durée du projet** 3 ans

**Budget total** 1 066 624€ (dont 200 000€ pour l'équipe Bourinet à l'IGF)

**Financeurs** NFR, DFG, ANR, NKFIH (HUF)

### Partenaires

*Uta Sailer (University of Oslo)*

*Ilona Croy (University of Dresden)*

*Emmanuel Bourinet (INSERM-Montpellier)*

*Kristina Lakatos (Research Center for Natural Sciences - Budapest)*

## RÉSUMÉ

### L'IMPACT DES MECANORECEPTEURS À SEUIL BAS C-TACTILE SUR LE TOUCHER AFFECTIF ET LES INTERACTIONS SOCIALES CHEZ LA SOURIS

Le toucher est d'une importance capitale dans les interactions sociales et le développement précoce des mammifères. Pour le toucher que l'on qualifie d'affectif utilisé dans les soins maternels - comportement de léchage chez les souris et caresses lentes chez les humains - un type de voie neurale est particulièrement important. Cette voie commence dans les récepteurs cutanés appelés mécanorécepteurs à bas seuil : les fibres sensorielles C-LTMR.

Le projet « PreTouch » impliquant des cliniciens à l'université d'Oslo, de Dresde et de Budapest, ainsi que l'équipe de recherche du Dr Bourinet à l'IGF intégrée au CeAND de Montpellier, vise à étudier la déficience sensorielle du toucher transmise par les C-LTMR

chez les prématurés et à cartographier la fenêtre temporelle du développement des C-LTMR. Les effets de cette déficience sensorielle et des caractéristiques parentales sur l'interaction des parents avec leurs enfants seront également étudiés.

En utilisant un modèle animal grâce à des manipulations génétiques chez la souris, l'équipe du Dr Bourinet quantifiera comment l'inhibition ou l'activation sélective des C-LTMR influence les réactions de la progéniture à l'éveil et à l'interaction sociale.

Le projet pourrait donner des résultats importants pour la compréhension des déficiences sensorielles et sociales tactiles et de leur éventuelle restitution, fournissant ainsi des informations inédites sur les processus de développement sensoriel et jetant les bases d'une intervention clinique chez les enfants nés prématurément.

# INTERVIEW



**Dr Emmanuel Bourinet**

Equipe « Dynamique cellulaire des canaux calciques et nociception »

IGF Montpellier

## **Pour quelle(s) raison(s) avez-vous décidé d'étudier la question de la déficience sensorielle du toucher chez les prématurés ?**

Le développement du sens du toucher est une étape primordiale chez les mammifères. Nous étudions chez la souris de laboratoire les fibres sensorielles de la peau qui sont qualifiées de fibres du toucher plaisant par analogie avec les données cliniques.

Nos résultats tendent à montrer que la déficience de fonctionnement de ces fibres du toucher dans la période périnatale entraîne des comportements asociaux chez les animaux à l'âge adulte, tout comme l'isolement des petits de leur mère. Le parallèle avec la clinique était donc un aspect à développer.

Ainsi, avec mon collaborateur Amaury François, nous avons élaboré un programme de recherche sur cet aspect en s'appuyant sur des collègues cliniciens spécialistes de cette modalité tactile plaisante. Le cas de figure des prématurés se porte particulièrement bien à cette question compte tenu de la déprivation sensorielle, notamment tactile chez ses nourrissons. L'apport du modèle animal dans ce contexte va être plus à même d'établir le lien de cause à effet entre la modulation précise et sélective de ces neurones et le devenir du cerveau social chez l'adulte.

Nous espérons ainsi pouvoir donner des pistes d'améliorations de la prise en charge des prématurés pour limiter les troubles du neuro développement liés à une hypostimulation du système tactile plaisant dans les premiers jours de leur vie.

## **Pouvez-vous nous expliquer quelles sont les grandes étapes ?**

Les étapes du projet vont être de quantifier les conséquences sur le système nerveux autonome de la stimulation des fibres du toucher plaisant en analysant les variations du rythme cardiaque. Ce paramètre est facilement accessible sur les nouveaux nés et est déjà un critère étudié par nos collaborateurs dans le contexte de leurs travaux. Nous allons faire ce même type de mesure dans nos modèles de souris. La pertinence des partenaires sera premièrement une collecte de données par les De I Croy et K Lakatos chez les prématurés et une analyse des variables par l'équipe du Dr Sailer. De la même façon, le Dr Sailer analysera les données issues des modèles de souris de l'équipe de Montpellier.

Du point de vue mécanistique, les modèles animaux que nous développons visent, à travers la création d'une nouvelle lignée de souris transgénique, de pouvoir stimuler spécifiquement les fibres du toucher plaisant indépendamment des autres modalités tactiles et d'évaluer l'effet comportemental, avec comme biomarqueurs la variabilité du rythme cardiaque comme en clinique, mais aussi sur la sociabilité des animaux grâce à une approche automatisée d'études de groupes de souris. Nos résultats déjà obtenus en cours de publications démontre cette faisabilité chez l'adulte. Tout l'enjeu du projet est d'appliquer cette approche aux nouveaux nés. Le modèle animal que nous proposons permettra d'établir un lien direct de cause à effet pour aller plus loin que les données cliniques qui n'établissent jusqu'à ce jour que des évidences corrélatives.

## **Pouvez-vous nous expliquer de quelle manière cette étude s'inscrit dans une démarche de recherche translationnelle ?**

Notre démarche est à la fois translationnelle « inverse » et « directe » dans le sens où nous puisons notre hypothèse de départ sur les données cliniques pour modéliser la question chez l'animal avec les possibilités importantes apportées par la génétique en particulier, puis dans le sens inverse transposer à la clinique les résultats pour une optimisation des inter-

ventions à prodiguer aux prématurés. La définition par exemple de la « période critique » de stimulation des fibres tactiles plaisantes chez les souris nouveau-né pour un développement social normal est extrêmement importante. A ce jour elle n'est pas connue. De plus la perspective est aussi de pouvoir corriger l'asociabilité de modèles de troubles du développement ou d'autisme par une stimulation précoce du système du toucher plaisant soit par leur stimulation directe, soit en manipulant par exemple les neuropeptides qu'ils sécrètent.

### **Quelles sont les retombées attendues ?**

L'optimisation de la prise en charge des prématurés, l'établissement du lien de cause à effet du toucher plaisant à la naissance pour le développement du cerveau « social ». L'identification de biomarqueurs à travers l'analyse des variations du rythme cardiaque.

### **Serait-il possible d'étendre cette recherche sur d'autres déficiences sensorielles observées dans le champ des troubles du neuro-développement ?**

Dans le contexte de l'audition, la vision, l'olfaction pour ne citer que ces sens, il y a certainement des perspectives de recherche. La sensorialité des bébés à la naissance est bien sûr multifactorielle. L'olfaction est certainement un critère qu'il faudra aborder. Bien que chez les souris l'olfaction a une part beaucoup plus importante que chez l'homme, c'est un aspect à étudier. L'intégration sensorielle dans le système nerveux central des différents sens est déjà au centre de plusieurs projets de recherche dans le contexte des TND.

### **De quelle(s) manière(s) prévoyez-vous de valoriser les résultats de cette étude ?**

La valorisation passe bien sûr par des publications. Nous avons par exemple déposé en février une prépublication en ligne qui a généré des nombreuses réactions attestant de l'intérêt porté au projet.

Certains résultats pourraient être également propices pour une valorisation sous forme de

déclaration d'invention en vue de demande de brevet.

### **Quel serait l'apport attendu pour la prise en charge des personnes avec troubles du neuro-développement ?**

C'est une question vaste et où il est difficile d'apporter des réponses. Cependant, comme expliqué précédemment, la démonstration d'un effet modificateur de l'évolution et/ou de la sévérité des traits comportementaux pathologiques de modèles animaux de troubles du spectre autistique par une modulation précoce de système tactile plaisant serait un pas important vers la prise en charge des jeunes patients par leur entourage.



©senivpetro

### **Pensez-vous que ce projet aboutira sur d'autres thématiques de recherche, ou de nouveaux partenariats ?**

Il est évident que notre thématique se prête à renforcer des liens avec les équipes du CeAND. En interne à l'IGF, nous commençons à utiliser une souris modèle des troubles du spectre autistique qu'étudie l'équipe de Julie Perroy. Nous avons déposé un projet de recherche en collaboration avec le Pr Amaria Baghdadli à la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) qui vient d'être retenu pour son financement.

